



# RELATÓRIO PARA **SOCIEDADE**

informações sobre recomendações de incorporação  
de medicamentos e outras tecnologias no SUS

**TRIAGEM NEONATAL POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS EM TANDEM (MS/MS)**  
para detecção da Homocistinúria Clássica (HCU)

## **2022 Ministério da Saúde.**

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é do Ministério da Saúde.  
Elaboração, distribuição e informações

### **MINISTÉRIO DA SAÚDE**

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde – SCTIE

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – DGITS

Coordenação-Geral de Gestão de Tecnologias em Saúde – CGGTS

Coordenação de Incorporação de Tecnologias – CITEC

Esplanada dos Ministérios, bloco G, Edifício Sede, 8º andar CEP: 70058-900 - Brasília/DF

Tel.: (61) 3315-2848

Site: [gov.br/conitec/pt-br](http://gov.br/conitec/pt-br)

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

### **Elaboração do relatório**

Adriana Prates Sacramento

Andrija Oliveira Almeida

Clarice Moreira Portugal

Luiza Nogueira Losco

Mariana de Souza Fonseca

Melina Sampaio de Ramos Barros

### **Revisão técnica**

Andrea Brígida de Souza

Fernanda Moreira Moraes

Getulio Cassemiro de Souza Júnior

Gleyson Navarro Alves

José Octávio Beutel

Mariana Dartora

Marina Ongaratto Fauth

### **Layout e diagramação**

Clarice Macedo Falcão

Rômulo Barbosa Filho

### **Supervisão**

Vania Cristina Canuto Santos - Diretora DGITS/SCTIE/MS

# TRIAGEM NEONATAL POR ESPECTROMETRIA DE MASSAS EM TANDEM (MS/MS) para detecção da Homocistinúria Clássica (HCU)

## O que é Homocistinúria Clássica?

A Homocistinúria Clássica (HCU) é a deficiência na produção de cistationina-beta-sintetase (C $\beta$ S), enzima fundamental para evitar o acúmulo da homocisteína em níveis tóxicos e prejudiciais à saúde, uma vez que é a enzima responsável por transformar homocisteína em cistationina. A C $\beta$ S é dependente de piridoxina (vitamina B6), envolvendo também ácido fólico (vitamina B9) e vitamina B12. As anormalidades bioquímicas resultantes da doença levam ao comprometimento dos sistemas ocular, esquelético e vascular e causam atraso ou deficiência intelectual. As manifestações da HCU podem ser notadas a partir do terceiro ano de vida, mas existem relatos de casos que identificaram a doença apenas na fase adulta.

A HCU pode ser classificada de três formas, a saber: **1) forma responsiva à piridoxina** refere-se aos pacientes com níveis plasmáticos de homocisteína total abaixo de 50 micromol/L após teste de suplementação da vitamina (cerca de 13% dos casos são identificados por triagem neonatal e 47% com diagnóstico tardio); **2) forma não-responsiva à piridoxina** remete-se aos pacientes que não apresentam a diminuição dos níveis plasmáticos de homocisteína em uso de piridoxina após teste de suplementação, com níveis de homocisteína acima de 80% do valor de referência (cerca de 78% dos casos são identificados em triagem neonatal e 43,7% em diagnóstico tardio); **3) forma com resposta intermediária à piridoxina** refere-se aos pacientes em uso de piridoxina com níveis plasmáticos de homocisteína igual ou superior a 50 micromol/L e com níveis abaixo de 80% do valor de referência após teste (cerca de 9% dos casos são identificados na triagem neonatal e 12,7% com diagnóstico tardio).

A prevalência mundial de casos de HCU diagnosticados por triagem neonatal é de 1,09 a cada 100.000 nascidos vivos. Segundo estudo realizado em 2014, existem 72 pacientes com HCU no Brasil, todos com diagnóstico tardio. Atualmente no país, a triagem neonatal contempla a detecção de doenças por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) no Sistema Único de Saúde (SUS). No entanto, apenas o Distrito Federal inclui a detecção de HCU por MS/MS.

## Como os pacientes HCU são tratados no SUS?

O tratamento da homocistinúria centra-se na diminuição da homocisteína total. Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT), publicado em janeiro de 2020, existem três modalidades de tratamento medicamentoso da HCU, são elas:

Responsivos à piridoxina	Administração de cloridrato de piridoxina em combinação com ácido fólico
Parcialmente responsivos à piridoxina	Administração de cloridrato de piridoxina em combinação com ácido fólico, dieta com restrição de metionina e Fórmula Metabólica Isenta de Metionina (FMIM)
Não responsivos à piridoxina	Dieta isenta de proteínas de alto valor biológico, de origem animal, e restrita em alimentos de origem vegetal com alto teor de metionina e utilização de FMIM

## Procedimento analisado: triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS)

A Secretaria de Atenção Especializada à Saúde do Ministério da Saúde (SAES/MS) solicitou à Conitec a incorporação da triagem neonatal MS/MS para detecção da HCU.

O procedimento avaliado refere-se à quantificação de metionina no organismo realizada a partir de amostras de sangue seco colhidas em papel-filtro com o equipamento da MS/MS. Embora o teste tenha como objetivo detectar a HCU, pode haver um alto percentual de falso-negativo (50%) em formas mais leves da doença, como aquelas responsivas à piridoxina.

A análise de evidências clínicas da tecnologia contou com sete estudos observacionais, que apontaram: a) maior frequência de óbitos por complicações da doença; b) incidência de complicações ou condições resultantes da doença inferior no grupo que realizou a intervenção; c) benefícios em complicações oftalmológicas, cognitivas, intelectuais, neuropsiquiátricas e escoliose e d) possibilidade de a qualidade de vida dos pacientes ser prejudicada pelo diagnóstico tardio. Desse modo, os resultados da análise indicaram que os pacientes com HCU seriam beneficiados com a inclusão da triagem neonatal para a detecção da doença, com uma certeza da evidência muito baixa.

A avaliação econômica considerou que não haverá gastos adicionais com a primeira etapa da triagem, momento em que todos os recém-nascidos são testados, tendo em vista que a MS/MS foi recomendada pela Conitec para a detecção de outras duas doenças (deficiência de Acil-CoA desidrogenase de cadeia média e fenilcetonúria). O custo adicional ocorreria por meio de uma segunda coleta necessária na detecção da HCU. Assim, a análise de impacto orçamentário considerou os custos necessários para a segunda testagem e no custo do tratamento de forma precoce àqueles com HCU, em particular para os pacientes não responsivos à piridoxina, que são maioria nos casos identificados na triagem neonatal. No horizonte temporal de cinco anos, o valor gasto seria de 2,8 milhões de reais, aproximadamente 560 mil reais por ano.

---

## Recomendação inicial da Conitec

A Conitec recomendou inicialmente a incorporação ao SUS da triagem neonatal por espectrometria de massas em tandem (MS/MS) para detecção da homocistinúria clássica. Esse tema foi discutido durante a 114<sup>ª</sup> Reunião Ordinária da Comissão, realizada no dia 9 de novembro de 2022. Na ocasião, os membros do Plenário concordaram que os resultados apresentados foram favoráveis para um número pequeno de crianças, com impacto orçamentário e razão de custo-efetividade baixos à luz do limiar de custo-efetividade proposto para doenças raras.

O assunto está disponível na Consulta Pública nº 96, durante 20 dias, no período de 19/12/2022 a 09/01/2022, para receber contribuições da sociedade (opiniões, sugestões e críticas) sobre o tema.

Para participar com experiências ou opiniões, acesse [clicando aqui](#).

Para participar com contribuições técnico-científicas, acesse [clicando aqui](#).

O relatório técnico completo de recomendação da Conitec está disponível [aqui](#).